Win 40680 (Amrinone) の臨床第 1 相試験 — 1 回静注法 —

田 中 隆^{*1} 遠 藤 孝 雄^{*1} 宗 像 一 雄^{*1}
長 沢 絃 一^{*1} 荒 牧 琢 巳^{*1} 早 川 弘 一^{*1}
奥 村 英 正^{*1} 田 中 啓 治^{*2} 高 野 照 夫^{*2}
野 村 武 夫^{*3}

(受付: 1985 年 10 月 14 日)

The Phase I Study of Win 40680 (Amrinone) — Bolus Intravenous Injection —

Takashi TANAKA^{*1} Takao ENDOH^{*1} Kazuo MUNAKATA^{*1}
Koichi NAGASAWA^{*1} Takumi ARAMAKI^{*1}
Hirokazu HAYAKAWA^{*1} Hidemasa OKUMURA^{*1}
Keiji TANAKA^{*2} Teruo TAKANO^{*2} and Takeo NOMURA^{*3}

^{*1} 1st Department of Internal Medicine, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

^{*2} Coronary Care Unit, Nippon Medical School

^{*3} 3rd Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

A phase I study of Win 40680 (Amrinone, 5-amino-3,4'-bipyridin-6(1H)-one, a new non-glycosidic and non-adrenergic cardiotonic agent, by intravenous bolus injection was carried out on 12 healthy Japanese volunteers to examine the drug's safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics.

Subjective complaints, objective findings, and laboratory data were collected before and after intravenous administration of Win 40680 at doses of 0.25 mg/kg, 0.50 mg/kg,

^{*1} 日本医科大学第一内科

〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5

^{*2} 同集中治療室

^{*3} 同第三内科

1.0 mg/kg and 2.0 mg/kg.

Burning pain at the injection site was noticed at high doses (high concentrations), but eliminated by lowering the concentration. Facial flushing, dizziness, and nausea also appeared in some subjects, but these effects were transient and mild and rapidly disappeared spontaneously.

Elevation of systolic blood pressure, reduction of diastolic blood pressure, and increase in heart rate were noted just after bolus injection and each change returned to the baseline in approximately one or two hours. Continuous ECG recording for 12 hours following the bolus injection revealed no arrhythmia. No serious side effects attributable to the drug such as thrombocytopenia or liver function disturbance were observed in hematological, blood biochemical and coagulation examinations or urinalysis except for transient lowering of the level of serum potassium and inhibition of platelet aggregation.

It was concluded that Win 40680 (Amrinone) could be administered intravenously quite safely without serious side effects except for influence to serum potassium level and platelet aggregation and would be applicable to the clinical stage.

Key words : cardiotonic agent, phase I study, Win 40680 (Amrinone), iv bolus injection

はじめに

Win 40680 (Amrinone) [5-amino-3,4'-bipyridin-6 (1H)-one] は, Sterling-Winthrop Research Institute の Opalka と Leshner によって開発され, 1978 年に Alousi と Farah¹⁾⁻⁴⁾により発表された, 陽性変力作用に加え血管拡張作用を持

5-amino-3,4'-bipyridin-6(1H)-one

Fig. 1 5-Amino-3,4'-bipyridin-6(1H)-one の化学構造式.

つ cardiotonic agent で, Fig. 1 に示す如く, 従

来の強心剤にはない bipyridin 誘導体の化学構造式を有する. 作用機序も強心配糖体の如き Na-K ATPase 抑制や, カテコラミンの如き β 受容体刺激によるものではなく¹⁾⁻⁴⁾, また theophylline の如き phosphodiesterase (PDE) inhibition によるものでもないとされていたが, 近年平らは, PDE 阻害により細胞内 cAMP 濃度を上昇せしめ, 強心作用が発現する可能性が高い⁵⁾と述べている. いずれにしても作用機序は未だ確立していない. 本剤は, 静脈内または経口投与が可能であり, 欧米では, 主としてうっ血性心不全に対して臨床応用され²⁾⁶⁾⁻¹⁷⁾, その有効性が報告されている.

今回, 我々は Win 40680 の 1 回静注法による臨床第 1 相試験を実施し, その pharmacokinetics と安全性について検討したので報告する.

対象および方法

1. 被験者

被験者は, 前臨床試験成績, 本剤の薬理作用お

Tab.1 Description of Subjects and Dosage

Group	No	Initial	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Dosage
1	1	H.M.	40	164	53	0.25
	2	T.K.	41	164	60	mg/kg
	3	K.I.	33	170	61	(step 1)
	4	K.H.	36	174	63	& 1.0
	5	I.H.	42	173	68	mg/kg
	6	M.K.	27	161	78	(step 3)
2	7	N.Y.	44	152	49	0.5
	8	H.H.	44	169	58	mg/kg
	9	Y.S.	25	167	62	(step 2)
	10	S.T.	41	175	63	& 2.0
	11	T.Y.	37	175	64	mg/kg
	12	S.M.	30	177	76	(step 4)
n=12		mean±S.D.	36.7±6.3	168.4±7.0	62.9±7.9	

よび本試験内容について充分説明を受け理解のあと同意書に署名した健康成人男子 12 名、年齢 25～44 歳、平均 36.7 歳、体重 49～78 kg、平均 62.9 kg である (Tab.1)。事前に日本医科大学第一内科にて問診、理学的検査、心電図、胸部 X 線、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査等を行い、特別な異常のないことを確かめた。

2. 被験薬剤

被験薬剤は 1 アンプル(10 ml)中、Win 40680 を 50 mg 含有する注射液で、山之内製薬株式会社および明治製菓株式会社より提供されたものである。

3. 試験方法

被験者 12 名を無作為に 6 名ずつ 2 群に分け、第 1 群には 0.25 mg/kg (Step 1) および 1.0 mg/kg (Step 3) (ともに Win 40680 として 5 mg/ml)、第 2 群には 0.50 mg/kg (5 mg/ml) (Step 2) および 2.0 mg/kg (2.5 mg/ml) (Step 4) の Win 40680 を 1 mg/sec の速度で肘静脈より急速静注した。投与量の増量は各 Step 毎に安全性を確認しながら行い、同一被験者に対する投与間隔は 1 カ月以上とした。

4. 被験者の管理

被験者は投薬前日 (午後 8 時) より所定の宿泊施設に入り、投薬当日および投薬翌日 (午前 10 時) まで絶えず医師の監視下においた。試験中の食事は指定のものとし、喫煙・飲酒およびコーヒー、紅茶、コーラ等の摂取は試験終了時まで禁止した。

なお、本試験は日本医科大学附属病院にて実施した。

5. 検査

下記検査を Fig. 2 に示すスケジュールの如く実施した。

1) 自覚症状

自覚症状は被験者の自己申告があった場合すべての症状、程度を記録することとした。

2) 血圧・心拍数・体温・心電図

血圧、心拍数の測定には、日本コーリン社製 BP-203 NP を用いた。心電図検査は、投与後 12 hr にわたり日本光電社製 WT-503 P を用い第Ⅱ誘導にて連続モニターし、更に 5 回にわたりフクダ電子製 DU-3 S を用い 12 誘導心電図を記録した。

3) 一般臨床検査 (血液、尿)

①血液一般検査・血液生化学検査

Date		Day 0		Day 1														Day 2		Day 3		Day 9		
Time	18:30 -14.5	20:00 -13	8:00 -1	9:00 10	9:05 5 min	9:10 10 min	9:15 15 min	9:30 30 min	9:45 45 min	10:00 1	11:00 2	12:00 3	13:00 4	15:00 6	17:00 8	18:00 9	19:00 10	21:00 12	8:30 23.5	12:00 27	8:30 47.5	12:00 51	8:30 191.5	12:00 195
Meal	○												○			○				○				○
Fasting		→											→					→		→				→
Prohibit smoking and drinking		→																						→
Blood pressure, Heart rate																								
Body temperature			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Physical examination		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Subjective symptoms		○	→																					
ECG monitoring (● 12 lead ECG)		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Blood sampling																								
Labo. test (Blood)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Urine sampling for pharmacokinetics		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Urinalysis		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Urine stored (Urine volume)																								

Fig.2 Schedule of the study.

静注反対側の肘静脈より採血し、以下の項目につき検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、血小板数、網状赤血球、白血球分画、GOT、GPT、ALP、CPK、LDH、 γ -GTP、LAP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、血糖、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、A/G、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、Fe

②尿検査

蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血、pH、尿沈渣につき検査した。

4) 血液凝固検査・血小板凝集能

出血時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、FDP および血小板凝集能 (ADP, epinephrine, collagen) につき検査した。

5) 血漿中濃度・尿中排泄

Win 40680 未変化体および代謝物の血漿中および尿中濃度を測定した。測定には GC/MS 法を用いた。

6. 検定

統計学的検定には、対応のある Student's-t 検定を用いた。

7. 試験期間

本試験は昭和 58 年 3 月から昭和 58 年 6 月の期

Fig. 3 Blood pressure and heart rate.

間に実施した。

結 果

1. 自覚症状

Step 1 (0.25 mg/kg, 5 mg/ml) と Step 2 (0.50 mg/kg, 5 mg/ml) では自覚症状はとくに出現しなかった。

Step 3 (1.0 mg/kg, 5 mg/ml) では6名中2名に注射部位の血管灼熱感・血管痛が出現, うち1名に嘔気も合併, 他に1名に静注10 min後に顔面のほてり感が出現したが, いずれも一過性であった。Step 4 (2.0 mg/kg, 2.5 mg/ml) では, Step 3の結果をもとに薬液濃度を1/2とし, 6名中1名に静注後一過性のめまいが出現したにとどまった。また, Step 4で静注1日後に6名中1名,

2日後は4名に軽度の倦怠感を認めたが, いずれも一過性で自然に消失した。

2. 血圧・心拍数・体温・心電図

血圧と心拍数の変化をFig. 3に示す。

収縮期血圧は, 静注直後一過性に上昇し, その後低下する傾向を示した。この傾向は高投与量時に大きく, とくに2.0 mg/kg投与時には静注5 min後に最高となり, 7.1%の上昇 ($P < 0.05$) をみた。

拡張期血圧は, 静注直後に低下する傾向がみられたが, 低投与量では軽度で有意な変化ではなく, 2.0 mg/kg投与時のみに最高13.7% (静注5 min後) の有意な ($P < 0.01$) 低下をみた。これは静注後1 hrで前値に戻った。

心拍数は, 静注後5~15 minまで増加し, その

Fig. 4 Electrocardiographic parameters (% change).

Tab.2(a) Hematological, Biochemical and Coagulation Examination Step1 (0.25 mg/kg)

	Normal range	H.M.		T.K.		K.I.		K.H.		I.H.		M.K.	
		Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d
WBC	4000~8000/mm ³	4700	6400 5600 6100 5600	4700	5300 5000 4100 4300	4700	7200 5500 5600 5900	2700	3300 5500 8400 4700	2600	4800 5100 5800 5600	4900	5100 5800 5900 5100
RBC	450~550×10 ⁹ /mm ³	489	487 514 477 478	472	449 465 434 430	491	475 483 467 466	516	527 502 471 493	441	464 472 427 444	484	480 489 466 464
Hb	14~18 g/dl	14.3	14.1 15.1 14.4 14.5	14.2	13.6 13.7 13.4 13.5	14.4	13.9 14.4 14.1 14.1	15.6	15.5 15.0 14.1 15.0	14.5	15.1 15.2 14.2 14.9	15.3	14.9 15.2 15.0 14.7
Ht	35~45 %	43.0	42.8 45.4 43.0 43.2	41.9	39.5 41.1 39.4 40.4	42.6	41.4 42.3 41.4 41.6	47.1	46.7 45.8 42.1 44.4	42.3	42.2 42.7 39.8 42.0	43.4	41.8 43.1 42.6 42.7
Platelet	20~40×10 ⁹ /mm ³	25.4	26.9 31.0 31.1 27.9	18.5	17.7 23.3 23.0 22.7	20.8	19.3 26.5 26.2 26.7	12.3	12.6 19.5 19.3 19.7	21.3	22.8 27.2 29.7 30.6	19.0	18.0 25.2 24.5 25.5
Reticulocyte	5~20 %	24	46 30 30 40	22	30 22 10 32	46	40 64 32 18	34	14 26 26 12	14	16 10 16 34	26	36 30 34 42
ESR (1 hr)	3~10 mmA/hr	9.0	8.0 7.0 6.0 6.0	11.0	12.0 12.0 16.0 15.0	5.0	5.0 5.0 6.0 20.0	2.0	3.0 2.0 3.0 4.0	6.0	6.0 6.0 7.0 10.0	3.0	4.0 3.0 3.0 5.0
GOT	0~41 U/l	15	12 16 20 22	21	17 30 17 20	22	17 18 20 19	22	17 23 21 22	19	15 20 18 21	23	26 27 31 28
GPT	0~45 U/l	9	7 14 23 27	16	4 15 15 11	24	17 17 22 15	15	15 22 20 20	11	15 15 13 19	26	33 33 41 37
ALP	30~115 U/l	72	71 76 80 76	57	55 60 60 59	60	59 67 62 62	58	70 59 61	63	62 68 65 65	49	53 58 59 56
LDH	60~200 U/l	251	207 186 208 181	332	179 185 183 186	325	228 204 205 202	244	245 171 181 207	251	256 230 227 224	223	254 196 192 188
CPK	0~145 U/l	65	60 73 88 87	71	65 89 97 98	73	66 80 84 55	73	63 71 72 91	93	77 88 107 92	66	80 83 89 71
rGTP	0~60 U/l	17	16 16 14 11	23	19 20 19 17	25	21 25 23 20	15	15 15 13 12	20	17 22 19 17	44	49 53 48 56
T-Bil	0.2~1.2 mg/dl	0.6	0.7 0.7 0.7 0.6	0.4	0.6 0.6 0.5 0.4	0.5	0.6 0.7 0.6 0.4	0.5	0.6 0.4 0.4 0.6	0.8	0.9 1.0 0.6 0.5	0.6	0.6 0.6 0.2 0.3
D-Bil	0.0~0.3 mg/dl	0.0	0.1 0.0 0.1 0.0	0.1	0.0 0.1 0.0 0.0	0.1	0.1 0.1 0.1 0.1	0.1	0.1 0.1 0.0 0.1	0.1	0.1 0.1 0.1 0.1	0.1	0.1 0.1 0.1 0.1
T-Chol	150~250 mg/dl	206	202 219 215 206	177	169 175 174 182	126	121 145 137 129	166	164 167 152 168	220	234 239 220 233	215	226 240 212 224
Triglyceride	30~175 mg/dl	41	68 52 65 51	37	60 56 43 46	58	117 90 95 66	63	85 73 58 57	47	65 61 27 70	184	100 168 147 129
T. Prot	6.0~8.0 g/dl	6.7	6.5 7.1 7.0 6.7	7.3	6.9 7.4 7.1 7.3	7.0	6.7 7.2 7.1 7.2	6.9	6.8 7.0 6.5 7.0	6.7	6.8 7.1 6.5 6.8	6.8	7.2 7.1 7.1 7.2
Alb	3.5~5.0 g/dl	4.0	3.9 4.2 4.3 4.1	4.3	4.0 4.3 4.3 4.4	4.2	4.0 4.5 4.4 4.2	4.3	4.4 4.2 4.2 4.4	4.2	4.4 4.5 4.3 4.4	4.4	4.6 4.8 4.9 4.7
BUN	10~26 mg/dl	13	12 14 16 14	15	13 13 13 14	15	13 17 15 16	11	9 11 14 12	15	15 19 23 13	16	18 16 25 24
Uric acid	2.5~8.0 mg/dl	3.9	4.6 4.0 4.3 4.3	5.8	6.6 6.0 5.7 6.0	5.7	6.0 5.8 5.3 5.8	5.4	5.4 5.2 5.5 6.1	5.1	5.4 5.0 5.2 5.0	6.5	6.3 6.1 7.1 7.1
Creatinin	0.7~1.5 mg/dl	0.8	0.8 0.9 0.9 1.0	1.2	1.1 1.2 1.2 1.3	0.9	0.9 1.1 1.0 1.1	1.0	0.9 1.1 1.1 1.2	1.0	0.9 1.0 1.1 1.1	1.0	1.0 1.1 1.1 1.2
Na	136~145 mEq/l	136	139 143 141 144	136	139 142 142 143	134	136 147 144 145	138	138 145 143 144	137	138 144 142 144	138	138 146 143 144
K	3.5~5.0 mEq/l	4.2	3.5 4.9 5.3 4.9	4.1	3.6 4.3 4.6 4.0	4.4	3.8 4.3 4.4 3.8	5.4	3.9 5.0 4.9 4.9	4.1	3.7 3.9 4.3 4.1	3.9	3.6 4.5 4.2 4.2
Cl	96~106 mEq/l	100	101 104 103 103	99	100 102 104 103	105	106 107 106 105	103	103 104 106 104	105	104 106 106 105	103	102 104 108 107
Ca	8.5~11.5 mg/dl	9.0	9.3 9.7 9.6 9.1	9.3	9.3 9.4 9.4 9.2	9.2	9.0 9.8 9.5 9.0	9.3	9.1 9.6 9.1 9.1	9.2	9.5 9.6 9.2 9.4	9.5	9.7 10.2 9.6 9.6
P	2.7~4.4 mg/dl	3.0	2.4 2.8 2.5 2.6	3.4	3.3 2.1 2.1 2.3	3.2	3.2 2.6 2.6 3.0	3.4	3.5 3.1 3.1 2.9	3.3	3.8 3.1 2.7 2.6	3.2	3.5 2.5 3.0 3.8
Fe	40~150 µg/dl	102	136 93 112 75	104	149 88 128 79	120	160 120 138 72	119	229 118 56 97	221	286 205 111 188	179	219 136 92 115
B. sugar	60~100 mg/dl	92	119 106 97 97	98	116 107 104 102	97	109 109 101 103	90	116 100 99 97	106	120 114 113 120	107	111 106 114 111
Bleeding time	1~3 min	1.5	1.0 1.0 1.5 1.0	2.0	3.0 4.0 1.5 1.0	2.0	2.5 1.0 2.5 1.5	1.0	1.0 1.0 1.0 1.0	1.5	1.5 3.5 2.0 1.0	1.5	3.5 1.0 1.5 2.0
PT	10~13 sec	12.2	13.1 12.2 12.4 12.2	13.2	13.7 13.0 13.3 13.4	13.4	13.3 13.1 13.0 12.7	12.4	12.3 13.4 11.9 11.8	11.9	11.5 12.2 11.5 11.4	12.7	12.9 12.5 12.3 11.8
PTT	40~90 sec	87	167 75 56 89	61	69 63. 67 67	76	61 56 54 56	84	87 56 68 69	62	70 53 48 54	89	92 64 57 61
Fibrinogen	20~40×10 ³ /mm ³	277	277 277 300 277	260	260 260 300 260	255	215 243 260 430	215	215 243 243 260	229	215 243 260 260	205	194 205 215 194
FDP	0~10 µg/ml	<10	10-20 <10 <10 <10	<10	10-20 <10 <10 <10	<10	10-20 <10 <10 <10	<10	10-20 <10 <10 <10	<10	10-20 <10 <10 <10	<10	10-20 <10 <10 <10

Tab. 2(b) Hematological, Biochemical and Coagulation Examination Step 2 (0.5 mg/kg)

	Normal range	N. Y.		H. H.		Y. S.		S. T.		T. Y.		S. M.	
		Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d
WBC	4000~8000/mm ³	5400	5800 5500 6400 6700	6600 5800 6000 6100 11000	4700 6200 5000 5200 4500	4200 4500 5500 5700 4900	8200 7200 6900 8200 9100	4600 6400 4500 5400 4800					
RBC	450~550×10 ⁶ /mm ³	521	502 514 493 486	506 493 497 481 457	572 571 562 552 545	499 472 481 456 464	546 525 547 542 515	487 482 490 466 446					
Hb	14~18 g/dl	15.3	14.6 14.8 14.8 15.0	15.4 14.9 15.1 15.2 14.9	16.2 16.3 16.2 16.1 16.4	14.4 13.8 13.8 13.8 14.2	15.3 14.9 15.1 15.7 15.2	14.7 14.4 14.3 14.4 14.3					
Ht	35~45 %	46.5	44.0 44.2 43.8 44.4	45.8 45.7 45.9 45.8 45.7	49.3 49.6 48.6 48.2 49.1	44.4 41.9 41.8 41.8 43.2	45.5 44.9 45.8 47.0 45.5	43.2 42.3 43.1 42.9 41.5					
Platelet	20~40×10 ⁶ /mm ³	14.2	17.7 20.1 21.1 24.8	18.6 19.9 21.5 22.2 27.3	14.5 18.2 21.9 21.1 22.2	14.4 16.8 20.6 20.0 22.5	14.8 16.8 21.5 22.4 23.6	22.6 23.3 25.3 24.9 26.5					
Reticulocyte	5~20 %		48 30 22	66 18 18	20 20 30	18 6 28	22 30 14	80 30 46					
ESR (1 hr)	3~10 mm/hr	4.0	5.0 6.0 3.0 7.0	2.0 1.0 2.0 1.0 5.0	4.0 3.0 3.0 5.0 2.0	3.0 3.0 4.0 3.0 2.0	2.0 2.0 2.0 1.0 2.0	5.0 3.0 4.0 3.0 4.0					
GOT	0~41 U/l	29	21 19 22	31 26 22 15 25	19 16 14 13 17	20 21 22 17 24	15 14 14 9 16	15 14 18 11 17					
GPT	0~45 U/l	38	35 32 34	22 24 19 23 20	17 16 14 16 13	25 26 22 23 33	17 16 14 19 21	16 15 11 12 12					
ALP	30~115 U/l	63	65 61 56 65	83 75 72 68 84	56 56 56 50 49	84 79 78 76 79	60 57 56 55 62	76 74 68 68 65					
LDH	60~200 U/l	264	207 179 201 232	258 197 166 178 197	224 187 154 157 175	254 196 163 184 196	183 153 139 162 166	211 196 198 185 187					
CPK	0~145 U/l	67	67 56 60 93	62 64 59 80 81	75 66 72 86 94	82 74 61 67 72	56 72 77 78 52	49 47 36 46 48					
γ-GTP	0~60 U/l	28	25 31 18 31	130 126 128 121 123	12 11 15 0 14	14 10 17 12 19	25 23 32 20 30	17 17 19 15 20					
T-Bil	0.2~1.2 mg/dl	0.3	0.3 0.3 0.3 0.5	0.4 0.5 0.5 0.5 0.6	1.0 1.0 1.0 0.8 0.6	0.3 0.4 0.3 0.3 0.3	0.6 0.6 0.5 0.5 1.0	0.7 0.7 0.7 0.5 0.7					
D-Bil	0.0~0.3 mg/dl	0.1	0.1 0.0 0.0 0.1	0.1 0.1 0.1 0.0 0.1	0.2 0.1 0.1 0.0 0.1	0.1 0.1 0.0 0.0 0.1	0.1 0.1 0.0 0.0 0.1	0.1 0.1 0.1 0.0 0.1					
T-Chol	150~250 mg/dl	173	179 186 207 187	218 221 231 244 213	202 204 207 212 221	162 157 166 179 170	152 151 153 170 162	171 173 167 173 174					
Triglyceride	30~175 mg/dl	128	234 200 198 92	116 114 142 144 66	87 93 91 95 99	114 160 109 119 216	99 134 136 120 89	70 75 77 88 67					
T. Prot	6.0~8.0 g/dl	6.3	6.0 6.1 6.8 6.9	6.8 6.5 6.4 6.9 6.9	7.0 7.0 6.9 7.3 7.1	6.3 6.1 6.1 6.6 6.7	6.3 6.0 6.1 7.0 6.7	7.3 7.3 7.4 7.5 7.2					
Alb	3.5~5.0 g/dl	4.1	4.0 4.2 4.5 4.6	4.2 4.1 4.1 4.4 4.4	4.4 4.4 4.5 4.6 4.5	4.4 4.2 4.3 4.6 4.7	4.2 4.1 4.2 4.7 4.6	4.5 4.4 4.4 4.5 4.5					
BUN	10~26 mg/dl	16	14 14 13 13	13 11 12 10 11	11 12 12 12 10	17 16 15 14 11	15 14 13 14 13	10 11 11 12 12					
Uric acid	2.5~8.0 mg/dl	7.5	7.5 5.8 6.2 6.4	7.9 7.4 5.5 5.9 6.9	6.5 7.0 5.6 5.9 5.7	6.8 6.9 5.3 5.5 5.8	7.1 7.3 5.7 6.1 6.4	6.0 6.4 5.5 5.3 5.0					
Creatinin	0.7~1.5 mg/dl	1.1	0.9 0.9 1.1 1.0	1.1 1.1 0.9 1.1 0.9	1.0 1.0 0.9 1.2 0.9	1.1 1.1 1.0 1.2 0.9	1.1 1.0 0.9 0.9 1.1	1.0 1.0 1.0 1.2 0.9					
Na	136~145 mEq/l	141	139 146 147 149	141 139 142 144 146	133 134 141 142 143	139 141 142 145 146	138 138 142 145 145	135 138 140 143 143					
K	3.5~5.0 mEq/l	4.4	4.0 4.8 5.5 5.3	3.9 3.7 4.2 4.5 4.5	4.6 3.7 4.4 4.6 4.4	4.0 3.8 4.3 4.3 4.2	4.0 3.7 4.3 4.4 4.1	4.4 3.7 4.8 5.2 4.7					
Cl	96~106 mEq/l	111	110 107 106 108	111 108 103 104 104	101 102 101 100 104	109 109 105 104 105	106 106 103 105 104	104 104 102 102 104					
Ca	8.5~11.5 mg/dl	9.0	9.1 9.0 9.6 9.5	9.3 9.3 9.1 9.3 9.3	9.7 9.6 9.4 9.6 9.5	9.1 9.1 9.0 9.7 9.5	9.2 9.0 9.0 9.6 9.0	9.5 9.6 9.5 9.7 9.4					
P	2.7~4.4 mg/dl	3.2	2.6 2.0 2.5 2.3	3.3 2.3 2.2 2.2 2.3	2.6 2.6 2.5 2.6 3.3	2.3 2.5 1.8 2.3 3.0	3.2 3.1 2.2 2.7 2.4	3.0 2.6 3.4 2.6 2.1					
Fe	40~150 ug/dl	127	150 113 126 136	157 229 150 152 109	173 175 114 82 64	118 166 111 102 103	217 250 137 132 102	141 135 142 99 138					
B. sugar	60~100 mg/dl	98	129 96 103 91	84 195 92 91 77	93 137 90 87 81	85 154 86 87 80	95 146 95 96 87	85 123 96 86 75					
Bleeding time	1~3 min	1.5	1.0 1.5 1.5 1.0	2.0 2.0 2.0 2.0 2.0	1.5 1.5 2.0 1.0 1.0	4.5 3.0 2.5 2.5 2.0	2.5 3.0 2.5 1.5 2.0	3.0 2.5 2.5 3.5 3.5					
PT	10~13 sec	11.7	11.8 11.8 11.9 11.6	12.0 12.0 12.0 11.5 12.3	12.6 12.7 12.8 11.8 12.6	12.1 12.5 12.6 12.5 12.3	11.8 12.0 11.9 12.9 11.3	12.9 13.9 13.4 13.3 13.5					
PTT	40~90 sec	59	57 55 69 56	64 76 62 64 66	66 76 87 79 90	95 84 84 72 88	71 66 64 68 65	69 76 72 62 73					
Fibrinogen	200~400 mg/dl	210	200 210 200 270	223 210 243 208 320	270 270 295 255 255	240 210 223 210 210	240 223 255 240 255	210 210 223 210 200					
FDP	0~10 μg/ml	<10	<10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10					

Tab.2(c) Hematological, Biochemical and Coagulation Examination Step 3 (1.0 mg/kg)

	Normal range	H. M.		T. K.		K. I.		K. H.		I. H.		M. K.	
		Pre 6h	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d
WBC	4000~8000/mm ³	4300	5200 4500 4100 5300	3800 4600 5000 4300 3700	5200 6000 4800 4800 5500	4300 5000 3900 3600 3800	4200 5000 4600 3900 4500	4800 5100 4900 5800 4400					
RBC	450~550×10 ⁹ /mm ³	511	483 482 476 487	446 445 439 435 469	473 461 484 441 456	494 507 476 479 456	430 433 454 420 431	485 484 482 472 449					
Hb	14~18 g/dl	14.9	14.2 14.6 14.2 14.8	13.5 13.6 13.4 13.7 14.3	14.0 13.7 14.5 13.3 13.7	15.3 15.6 15.0 15.0 14.0	14.1 14.0 15.2 14.2 14.5	15.5 15.4 14.9 15.5 14.5					
Ht	35~45 %	46.9	43.6 43.6 43.5 44.0	41.0 41.1 39.5 40.6 42.0	42.2 39.6 42.5 40.1 39.6	46.3 46.5 44.9 45.1 42.0	40.6 40.6 42.5 40.8 41.0	44.2 43.8 43.6 43.5 41.5					
Platelet	20~40×10 ⁹ /mm ³	30.1	31.2 32.5 31.8 25.1	22.9 23.4 22.7 24.9 23.3	27.1 27.6 30.0 28.1 25.9	20.6 21.0 20.9 20.3 18.7	29.0 30.8 32.7 31.6 27.9	22.9 24.7 25.6 27.6 25.6					
Reticulocyte	5~20 %	32	24 12 28 32	20 16 10 16 28	28 38 52 38 46	14 12 8 12 14	20 26 18 26 44	36 44 32 26 24					
ESR (1 hr)	3~10 mm/hr	4.0	4.0 3.0 3.0 4.0	10.0 10.0 8.0 10.0 13.0	6.0 6.0 6.0 6.0 8.0	3.0 3.0 2.0 2.0 3.0	6.0 7.0 7.0 4.0 8.0	3.0 3.0 3.0 3.0 5.0					
GOT	0~41 U/l	16	16 13 14 18	17 20 15 18 19	21 19 13 16 19	20 18 15 20 23	18 19 8 16 18	29 26 25 34 22					
GPT	0~45 U/l	13	10 17 15 26	14 13 13 18 22	23 21 20 22 21	16 17 17 20 28	12 10 15 14 17	44 42 44 52 44					
ALP	30~115 U/l	66	61 63 65 75	53 51 52 59 57	63 60 62 64 68	59 60 58 63 57	63 63 67 69 67	55 55 56 74 56					
LDH	60~200 U/l	183	173 191 169 212	171 168 182 177 207	204 181 207 205 232	186 179 181 182 217	204 202 215 214 233	180 169 196 265 211					
CPK	0~145 U/l	111	96 80 84 111	107 101 103 116 101	113 98 92 107 116	85 82 76 81 134	105 97 96 93 132	88 81 93 113 83					
γ-GTP	0~60 U/l	15	13 14 14 14	19 18 19 20 21	20 16 19 20 20	14 16 14 15 17	17 16 20 18 19	67 59 63 54 62					
T-Bil	0.2~1.2 mg/dl	0.9	0.9 0.6 0.6 0.8	0.5 0.5 0.5 0.3 0.5	0.6 0.5 0.5 0.3 0.6	0.5 0.7 0.5 0.4 0.4	0.7 0.7 0.8 0.3 0.5	0.5 0.5 0.6 0.5 0.3					
D-Bil	0.0~0.3 mg/dl	0.1	0.1 0.0 0.1 0.1	0.0 0.0 0.0 0.0 0.0	0.1 0.1 0.1 0.0 0.0	0.0 0.1 0.0 0.0 0.0	0.1 0.1 0.1 0.0 0.0	0.1 0.1 0.1 0.4 0.0					
T-Chol	150~250 mg/dl	207	192 198 187 235	182 178 180 190 194	138 138 148 146 133	160 167 157 164 160	195 200 217 201 218	221 221 225 244 222					
Triglyceride	30~175 mg/dl	52	94 61 55 57	46 51 64 41 50	65 121 77 67 56	50 77 86 70 43	59 101 69 42 71	190 321 256 1055 100					
T. Prot	6.0~8.0 g/dl	6.7	6.3 6.5 6.3 6.9	7.0 6.7 6.9 7.3 7.4	6.7 6.4 6.8 6.8 7.1	6.6 6.9 6.6 6.8 6.6	6.4 6.3 6.7 6.6 6.9	6.9 6.6 6.9 7.3 7.2					
Alb	3.5~5.0 g/dl	4.2	3.8 4.1 4.0 4.4	4.2 4.0 4.2 4.5 4.5	4.0 3.8 4.1 4.1 4.4	4.2 4.4 4.2 4.4 4.3	4.2 4.1 4.4 4.3 4.6	4.5 4.4 4.5 5.0 4.9					
BUN	10~26 mg/dl	11	9 11 13 18	13 12 13 15 16	12 10 11 16 19	10 9 10 13 15	13 13 20 25 15	14 14 13 27 17					
Uric acid	2.5~8.0 mg/dl	3.8	4.1 3.7 3.3 4.5	6.4 6.7 6.3 5.8 6.9	5.8 5.8 5.3 5.1 6.9	5.4 5.3 5.1 5.4 5.3	5.0 5.3 5.4 5.4 5.3	6.6 6.3 6.0 7.5 6.6					
Creatinin	0.7~1.5 mg/dl	0.7	0.7 1.2 0.8 1.2	1.1 1.1 1.6 1.2 1.5	0.9 0.9 1.5 1.1 1.4	0.9 0.9 1.5 1.1 1.4	0.9 0.9 1.4 1.1 1.4	1.0 0.9 1.4 1.2 1.4					
Na	136~145 mEq/l	144	144 145 144 145	143 145 144 144 144	146 146 143 144 149	144 143 141 144 147	145 144 144 144 144	142 142 143 142 149					
K	3.5~5.0 mEq/l	5.0	4.0 5.1 4.6 4.2	4.2 3.5 4.5 4.7 4.2	3.8 3.6 4.4 4.3 3.7	5.3 4.1 5.1 4.3 5.0	4.0 3.7 4.0 4.1 4.1	4.4 3.8 4.1 3.9 4.4					
Cl	96~106 mEq/l	103	105 104 103	104 103 105 102 101	108 106 107 105 109	108 104 104 107 106	107 107 108 108 105	105 103 103 102 109					
Ca	8.5~11.5 mg/dl	9.3	9.1 9.3 8.9 9.4	9.4 9.3 9.2 9.4 9.6	9.0 8.9 9.1 8.9 9.2	9.3 9.4 9.1 9.1 9.3	9.4 9.2 9.4 9.2 9.7	9.8 9.6 9.8 9.9 9.8					
P	2.7~4.4 mg/dl	3.5	2.8 3.1 3.5 3.7	4.0 3.4 3.5 3.2 3.0	3.5 3.1 2.9 3.7 3.1	4.0 3.6 3.6 3.8 3.3	3.6 3.9 3.9 3.8 3.2	3.7 3.4 3.5 4.0 3.4					
Fe	40~150 µg/dl	120	126 73 109 107	117 130 92 87 99	154 141 110 67 90	117 197 94 64 119	264 292 167 69 145	242 254 172 77 113					
B. sugar	60~100 mg/dl	94	117 96 90 87	88 133 97 96 93	94 123 95 92 92	90 102 93 91 92	99 111 99 111 115	104 126 93 98 108					
Bleeding time	1~3 min	2.5	2.5 1.0 1.0 1.0	3.0 2.5 3.0 3.5 1.5	2.0 2.5 4.0 3.0 3.0	1.5 2.0 4.0 2.0 1.0	2.5 2.5 1.5 3.0	5.5 4.5 7.0 3.5					
PT	10~13 sec	12.5	12.5 12.3 12.0 12.4	13.8 13.9 13.6 13.1 13.1	13.3 13.3 13.3 12.3 12.8	12.9 12.5 12.5 12.6 12.7	12.8 12.8 12.7 12.4 12.2	12.4 13.5 12.2 11.8 12.1					
PTT	40~90 sec	81	84 61 79 60	69 73 62 68 57	65 62 56 49 54	75 80 60 60 58	59 66 58 54 52	64 93 46 70 57					
Fibrinogen	200~400 mg/dl	255	213 240 240 223	223 223 223 255 255	240 240 255 240 240	223 223 210 223 190	223 223 240 248 240	170 170 163 190 180					
FDP	0~10 µg/ml	<10	<10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10	<10 <10 <10 <10 <10					

	Normal range	N. Y.		H. H.		Y. S.		S. T.		T. Y.		S. M.																					
		Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d	Pre 6hr	24hr 48hr 8d																				
WBC	4000~8000/mm ³	4800	4900	5800	6200	4700	4900	4500	4100	3900	4900	4900	5200	5000	4700	5400	5500	6200	6900	6000	5900	4100	4400	4200	4200	4700							
RBC	450~550×10 ⁶ /mm ³	500	496	500	485	453	467	451	449	453	436	534	520	534	483	520	461	437	464	418	435	490	466	480	457	427	452	456	471	433	413		
Hb	14~18 g/dl	16.2	15.5	15.5	15.3	14.4	15.6	14.9	14.8	14.6	14.5	16.5	16.2	16.7	15.5	16.1	14.4	13.7	14.7	13.9	13.6	14.7	14.3	14.7	14.3	13.3	14.4	14.5	14.7	14.5	13.5		
Ht	35~45 %	50.2	47.1	46.1	46.0	41.5	49.4	46.0	45.1	42.8	43.8	51.1	49.7	49.5	45.2	45.9	44.3	42.8	44.1	41.0	40.5	46.5	44.1	43.7	42.3	39.2	44.2	44.8	44.0	42.2	37.9		
Platelet	20~40×10 ⁶ /mm ³	24.3	24.9	25.4	25.6	20.2	29.9	29.1	28.2	29.9	28.9	23.3	23.2	25.8	24.9	23.1	23.7	23.7	26.5	26.0	24.6	25.9	26.5	27.9	28.0	24.2	24.1	25.8	27.4	27.2	25.0		
Reticulocyte	5~20 %	20	20	22	26	20	30	28	32	24	40	22	14	22	18	10	10	16	16	22	16	34	28	26	50	18	28	32	30	46	28		
ESR (1 hr)	3~10 mm/hr	2.0	4.0	3.0	4.5	5.0	1.5	2.0	2.0	3.0	2.0	3.5	3.0	4.0	4.0	5.0	3.5	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	3.5	4.0	5.0	2.5	3.0	2.5	3.0	3.0		
GOT	0~41 U/l	23	18	23	29	20	43	31	25	24	21	21	20	16	20	16	27	19	22	27	32	12	14	14	15	12	16	16	18	19	12	16	
GPT	0~45 U/l	27	28	31	29	24	34	23	25	23	24	15	17	16	12	19	21	25	29	28	58	8	7	10	11	10	11	14	15	12	12	16	
ALP	30~115 U/l	70	68	68	67	66	89	75	76	74	78	52	50	52	50	46	79	76	80	77	72	58	55	59	55	55	66	65	66	64	61		
LDH	60~200 U/l	215	162	187	217	236	217	172	198	190	212	185	150	175	170	180	189	136	197	201	224	145	125	162	170	188	202	177	199	210	220	220	
CPK	0~145 U/l	51	42	46	67	59	98	72	64	59	100	146	110	85	121	51	73	63	79	101	102	126	98	64	62	77	42	40	42	58	85		
γ-GTP	0~60 U/l	31	28	28	31	29	133	115	113	113	110	13	14	13	14	9	17	13	17	18	18	24	23	24	25	20	19	19	21	20	15	15	
T-Bil	0.2~1.2 mg/dl	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.6	0.7	0.5	0.5	0.4	1.2	1.3	1.0	0.9	1.0	0.4	0.4	0.5	0.3	0.4	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.9	0.9	0.8	0.6	0.8	0.8	
D-Bil	0.0~0.3 mg/dl	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	
T-Chol	150~250 mg/dl	188	188	192	201	170	227	203	209	214	196	202	201	212	197	197	193	184	206	193	195	159	160	171	156	149	158	163	169	168	166	166	
Triglyceride	30~175 mg/dl	103	204	153	140	182	73	103	103	173	92	62	86	60	59	103	173	218	172	200	199	81	111	99	94	50	82	89	86	89	68	68	
T. Prot	6.0~8.0 g/dl	6.9	6.7	6.9	7.1	6.7	7.6	6.3	6.4	6.7	6.9	7.3	7.0	7.4	6.8	7.1	6.8	6.3	7.0	6.8	6.8	6.4	6.2	6.7	6.5	6.5	7.4	7.5	7.7	7.5	7.2	7.2	
Alb	3.5~5.0 g/dl	4.4	4.2	4.4	4.6	4.5	4.7	4.1	4.2	4.2	4.4	4.5	4.4	4.6	4.5	4.7	4.5	4.2	4.6	4.6	4.7	4.2	4.1	4.3	4.3	4.4	4.4	4.5	4.6	4.7	4.6	4.6	
BUN	10~26 mg/dl	14	15	12	16	12	12	9	9	9	12	11	11	10	12	11	18	18	14	15	17	12	13	12	10	13	11	10	11	13	11	11	
Uric acid	2.5~8.0 mg/dl	7.8	8.1	6.7	7.4	7.2	7.4	7.6	6.6	6.5	8.0	5.8	6.0	5.3	5.7	6.3	6.0	6.1	5.6	5.9	6.2	6.6	6.8	6.2	6.0	6.6	5.6	5.8	5.7	5.4	5.6	5.6	
Creatinin	0.7~1.5 mg/dl	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9		
Na	136~145 mEq/l	142	143	144	144	143	141	141	141	144	142	140	141	140	142	142	143	141	144	144	143	141	142	142	144	144	139	140	142	143	141	141	
K	3.5~5.0 mEq/l	4.4	3.5	4.5	4.4	4.1	4.0	3.5	3.8	3.9	4.1	4.1	3.5	4.1	4.0	4.0	4.0	3.4	4.2	3.9	4.0	3.8	3.4	3.9	3.9	3.5	4.4	3.7	4.5	4.1	3.9	3.9	
Ca	96~106 mEq/l	106	107	111	108	106	102	107	106	109	104	101	101	102	105	103	105	103	106	105	107	105	107	106	108	106	101	102	103	104	105	105	
Cl	8.5~11.5 mg/dl	9.5	9.5	9.4	9.4	9.1	9.8	9.1	8.9	9.1	9.3	9.6	9.6	9.6	9.4	9.4	9.4	9.3	9.7	9.5	9.3	9.2	9.3	9.4	9.1	9.0	9.7	9.8	9.9	9.5	9.3	9.3	
P	2.7~4.4 mg/dl	2.1	2.3	3.2	3.7	3.1	3.3	2.6	2.8	2.8	3.1	3.3	3.4	2.9	3.4	3.0	3.4	3.5	2.8	3.4	3.0	3.4	3.5	3.5	3.4	3.4	3.3	3.4	2.9	3.5	3.3	2.8	
Fe	40~150 ug/dl	120	147	107	70	78	187	247	124	152	117	194	216	64	89	133	133	137	151	96	131	209	233	113	172	154	179	164	139	127	149	149	
B. sugar	60~100 mg/dl	66	150	102	93	96	50	192	97	82	82	48	133	87	79	91	50	163	88	77	82	64	157	103	85	92	49	138	90	82	82	82	
Bleeding time	1~3 min	9.5	2.0	1.0	1.0	1.5	2.5	6.5	3.5	3.0	4.0	2.0	3.0	3.0	1.5	2.5	2.5	2.0	1.0	1.0	1.0	3.0	4.2	12.6	12.7	11.8	11.9	14.3	13.8	13.4	13.3	12.7	12.7
PT	10~13 sec	12.8	13.0	11.8	11.8	11.7	13.0	13.0	12.1	12.1	12.2	12.6	12.8	11.5	12.4	12.4	13.2	13.0	11.9	11.8	12.3	12.4	12.6	12.7	12.5	11.0	12.0	3.5	3.5	2.0	1.5	1.0	1.0
PTTT	40~90 sec	60	60	56	66	64	68	68	82	67	74	69	55	62	67	65	89	83	80	68	74	48	68	70	67	62	72	65	76	72	64	64	
Fibrinogen	200~400 mg/dl	177	194	218	205	229	215	215	243	205	240	229	243	260	243	243	215	194	225	229	215	243	215	243	243	243	176	170	184	184	177	177	
FDP	0~10 μg/ml	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	

後次第に静注前値に復した。これは高投与量ほど著明となり、各投与量での最高増加率は、0.5 mg/kg で静注 10 min 後に 9.3% ($P < 0.01$), 1.0 mg/kg で 15 min 後に 21.6% ($P < 0.05$), 2.0 mg/kg で 5 min 後に 22.6% ($P < 0.01$)であった。

RPP (収縮期血圧×心拍数)も静注直後に増加した。とくに 1.0 および 2.0 mg/kg 投与時には有意で、後者の最大増加率は 32.4% ($P < 0.01$)であった。

体温は、最小量の 0.25 mg/kg 投与 6 hr 後(昼食約 1.5 hr 後)に 6 名中 2 名で 37.1°C, 37.3°C と軽度上昇したのみで、他に著変は認めなかった。

投薬後 12 hr の連続心電図モニターの結果を Fig. 4 に示す。PQ 時間, QRS 幅, QT 時間については、各投与量について著変はみられず、薬剤による影響は認められなかった。QTc は静注直後に延長し、これは特に 1.0 mg/kg および 2.0 mg/kg の高投与量時に著明であったが、2 hr 後には静注前値に復した。これは主に心拍数の変化の影響と思われる。

12 誘導心電図では、0.5~2.0 mg/kg の各 Step で 6 名全員に投与 6 hr 後の T 波軽度減高が主として胸部誘導で認められたが、これは後述の低 K 血症によるものと推定される。これ以外にも、投与 1~8 日後の計 72 回の記録中同様の T 波軽度減高が 4 回、心房期外収縮が 2 回 (Step 2 の投与翌日, Step 3 の 8 日後) 出現したが、一定の傾向はみられず、出現時期からも薬剤の影響とは認めにくい。また、P 波減高 (第 II 誘導で 2→1 mm) が 1 例 Step 1 で 6 hr~2 日後にみられたが再現性がなく、これも薬剤の影響とは考え難い。

3. 一般臨床検査 (血液, 尿)

①血液一般検査・血液生化学検査の結果を Tab. 2(a)~Tab. 2(d)に示した。

血液一般検査では、白血球数, 赤血球数, Hb, Ht に著変を認めなかった。血小板数については、Step 1, Step 2 の静注前と静注後 6 hr で減少が認められるが、これは血液保存条件が不適当 (冷蔵庫内保存) であったためと考えられ、保存条件を

変えた Step 3, Step 4 では血小板減少は認められなかった。網状赤血球は、各 Step で高値を示したが、投与量, 測定時間による有意な変化を認めず、本剤による影響とは思われなかった。

血液生化学検査においても、いくつかの項目で有意な変化や異常値がみられたが、いずれも生理的範囲内の変動で一定の傾向がないか、食事による影響と思われるか (血糖, 中性脂肪), あるいは被験薬剤投与前より認められたものであり、本剤による影響ではないと思われた。しかし、血清 K 値は静注 6 hr 後に全 Step の全被験者において低下した (Fig. 5)。ただしその程度は投与量にかかわらず差はなく平均 0.60 mEq/l で、24 hr 後には血清 K 値は前値に復していた。なお、Step 4 では同時に尿中 K の測定を実施したが、0~2 hr において尿中 K 排泄の有意な増加 (平均 4.23 mEq→10.49 mEq, $P < 0.05$) を認めた。

②尿検査では、各投与量で著明な変化はみられず、本剤による影響は認められなかった。

4. 血液凝固検査・血小板凝集能

血液凝固検査については、各投与量において正常値を越える値が散見されるものの一定の傾向はみられず、生理的範囲内の変動であると考えられる。なお、Step 1 での FDP の投与 6 hr 後値が 10~20 $\mu\text{g/ml}$ と軽度高値を示したが、これは採血方法 (ヘパリン加生理食塩水を用いた留置針より採血) によるものと考えられ、事実 Step 2~4 では、すべて 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

血小板凝集能検査では、ADP, epinephrine, collagen のいずれにおいても、静注 1 hr 後 (Step 4 のみで施行) および 6 hr 後で有意な凝集能低下を認めたが、24 hr 後には静注前値に復帰した (Fig. 6)。しかし ADP, epinephrine, collagen の 3 者では反応に多少差があり、ADP では 1 hr 後の低下が 6 hr 後と比べて著明であり、epinephrine では ADP と比して抑制が著明でなく、1 hr と 6 hr 後はほぼ同値であった。Collagen では ADP 同様に著明な抑制が認められたが、1 hr 後より 6 hr 後でむしろ強い影響がみられた。

Fig. 5 Serum K,

5. 血漿中濃度・尿中濃度

Win 40680 未変化体の血漿中濃度曲線 (Fig. 7) は、各投与量において、いずれも2相性を示し、2-compartment model による解析を行った。各投与量における pharmacokinetic parameter を Tab. 3 に示した。

AUC (血漿中濃度曲線下面積) および静注 5 min 後の血漿中濃度は、いずれも投与量との間に有意の正の相関を認め、相関係数はそれぞれ $r=0.8641$, $r=0.9064$ であった。これに対し、 V_D , $t_{1/2 \beta}$, clearance と各投与量との間には、投与量

依存性は認められず、それぞれ 971~1859 (1405) ml/kg, 2.56~3.66 (2.95) hr, 304~526 (455) ml/hr/kg であった (Fig. 8, Tab. 3)。

Win 40680 の主な代謝物である N-acetyl 体と N-glycolate についても血漿中濃度を測定し、Step 4 で、N-acetyl 体が検出されたが、(N-glycolate および Step 1~3 の N-acetyl 体は検出限界以下であった。) 血漿中濃度は 15 min 後に最高値 (200.6 ± 58.6 ng/ml) を呈し、また $t_{1/2 \beta}$ は 2.37 hr で、未変化体よりやや短かった。

Win 40680 未変化体の尿中排泄速度の経時的変

Fig. 6 Platelet aggregation.

Tab. 3 Pharmacokinetic Parameters vs dose of Win 40680

Dose (mg/kg)	V_D (ml/kg)	AUC (ng. hr/ml)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	Clearance (ml/hr/kg)	Plasma concentration at 5 min (ng/ml)
0.25	971 $\pm$ 240	841 $\pm$ 132	2.56 $\pm$ 0.78	304 $\pm$ 45	451 $\pm$ 112
0.5	1407 $\pm$ 688	966 $\pm$ 106	2.73 $\pm$ 1.69	523 $\pm$ 51	1079 $\pm$ 182
1.0	1384 $\pm$ 592	2427 $\pm$ 876	2.83 $\pm$ 2.08	465 $\pm$ 191	1394 $\pm$ 216
2.0	1859 $\pm$ 867	4088 $\pm$ 1345	3.66 $\pm$ 1.85	526 $\pm$ 137	4656 $\pm$ 1400

化と投与量の関係を示す。投与後0～2 hrにおける尿中排泄速度は、投与量の増加とともに上昇し、0.25, 0.50, 1.0, 2.0 mg/kg 投与

時の平均は、それぞれ 888, 1658, 3404, 5767 μ g/hr であった。代謝産物の N-acetyl 体と N-glycolate についても同時に尿中排泄速度を測定したが

Fig. 7 Plasma levels of Win 40680.

Fig. 8 Pharmacokinetic parameters.

Fig. 9(a) Urinary excretion rate of Win 40680.

Fig. 9(b) Urinary excretion rate of metabolites (N-acetate, N-glycolate).

(Fig. 9(b)), 0~2 hr の尿中排泄速度は未変化体と同様に投与量増加とともに上昇した。

尿中排泄速度からも Win 40680 未変化体およ

び代謝物の半減期を求めたが、投与量にかかわらず、ほぼ同様の値を示し、それぞれ Win 40680 未変化体 2.23~3.29 hr (平均 2.78 hr), N-acetyl

体 2.52～3.15 hr (平均 2.89 hr), N-glycolate 2.78～3.73 hr (平均 3.22 hr) であり, 未変化体, N-acetyl 体については, 血漿中濃度曲線より求めた $t_{1/2\beta}$ とほぼ一致した。

また Win 40680 未変化体, 代謝物の N-acetyl 体および N-glycolate の 0～24 hr 尿中排泄率は, 投与量にかかわらず, ほぼ一定の値をとり, それぞれ投与量の 20.0～22.0%, 2.6～5.7%, 3.8～6.9% であった。

考 察

Win 40680 は, 従来にない化学構造と作用機序を持つ新しい強心剤であり, 欧米では, うっ血性心不全の治療薬として使用されているが, 未だ本邦人に使用されたことはない。今回我々は, 日本人健康成人男子を対象として 1 回静注法による臨床第 1 相試験を施行し, 日本人における安全性と薬物動態につき検討した。

1. 安全性について

Win 40680 の米国での 1 回静注法の臨床第 1 相試験においては, 0.05～2.2 mg/kg までの 16 dose について, 順次その薬物動態と安全性につき確認がなされている¹⁸⁾。また, 主として米国にて行われた静注法による臨床試験^{2)(6)～11)}における投与量は, 0.25～3.5 mg/kg の範囲である。これらより, 我々は今回の日本人を対象とした臨床第 1 相試験の初回投与量を 0.25 mg/kg とし, 各 Step 毎に血漿中濃度と安全性を確認しながら, 順次 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg へと進むべく投与量を設定し試験を実施した。

自覚症状としては, 注射部位の血管灼熱感や血管痛 (2 例), 嘔気・顔面のほてり・めまい (各 1 例) がみられた。米国での臨床第 1 相試験¹⁸⁾においても血管灼熱感, 血管痛は出現しており, 10 mg/ml の濃度で 1.0～1.8 mg/kg を投与されたとき 9 名中 6 名でみられたが, 薬液濃度を 5 mg/ml に低下したところ, 1.6 mg/kg 投与時には全く症状なく, 1.8～2.2 mg/kg 投与時においても 10 名中 3 名で注射部不快感が生じたのみであった。我々の試験では, 初回の濃度が 5 mg/ml であっ

たが, これでも 1.0 mg/kg 投与時に 6 名中 2 名に出現し, 2.5 mg/kg に希釈した際には全く生じなかった。疼痛の原因は本剤の 4.0 という pH にあると考えられ, 希釈により出現を抑制できるものと思われる。本試験で 1 例に嘔気が出現したが, 消化器症状は外国での臨床使用例の約 20% にみられ, 本剤の最も多い副作用の 1 つであり¹⁹⁾, 嘔気, 嘔吐, 腹痛, 食欲不振, 下痢等がみられると^{11)(14)～16)(19)～21)(24)}されるが, 静注では経口より頻度が低く, 多くは一過性のもののようである。今回の例でも注射直後に出現し, 2～3 min ですぐおさまっている。最後の顔面のほてりとめまいについては, 本剤のもつ血管拡張作用のあらわれと考えられた。

欧米における本剤の臨床試験において, 上記のもの以外に, 血小板減少症^{13)～17)(19)(20)(22)～24)}, 肝機能検査異常¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾⁽²⁴⁾, 不整脈⁸⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁴⁾, 発熱^{13)(19)～22)}, 低血圧等²⁰⁾の副作用が報告されている。

血小板減少は, 消化器症状と並び本剤の二大副作用ともいえるべきものであり, 本剤により治療された患者の 17% が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下となった¹⁹⁾という。しかし, かかる血小板減少は可逆的かつ用量依存性で, これに起因すると考えられる出血の報告はない¹⁹⁾。血小板減少の原因は, はっきりと確定していないが, 骨髄中の巨核球はむしろ増加しているとの報告²³⁾もあり, 本剤の血小板への直接作用による可能性も考えられる。今回の試験では, 検体の保存方法のために, 4 つの Step のうち後半の高投与量 2 Step のみでしか検討できなかったが, いずれにおいても血小板減少は認められなかった。その他血液凝固検査でも本剤による影響は認められなかったが, 血小板凝集能の低下が投与 1 および 6 hr 後に, ADP, epinephrine, collagen のいずれにおいても認められた。本剤の血小板凝集抑制作用についてはまだ報告されておらず, かつこの機序は不明であり, 本剤が抗血小板剤, 抗凝固剤などを使用する機会の多い虚血性心疾患を背景に持つ患者に投与されることも少なくないので注目される所見と思われる。

肝機能検査異常について今回の我々の試験で

は、本剤によると考えられる著変は認めなかった。他の一般臨床検査でもとくに本剤によると思われる影響は殆どみられなかった。しかし、血清K値が正常範囲内の変動であるとはいえ、全例で低下したことが注目される。この低下に投与量による差はなく、また placebo による試験をなされていないが、同時間中の尿中K排泄量が増加したことと考えあわせると、本剤に起因する可能性もある。しかし、かかる報告はいまだ見られておらず、今後の詳細な検討が必要と考える。

催不整脈作用につき、Naccarelli ら⁸⁾は本剤投与前後で心室頻拍の自然発作や被誘発性に差がなく、本剤の催不整脈作用は僅かであるとしているが、本剤投与後に心室期外収縮増加が $10^{12)} \sim 31^{13)}$ でみられ、 $15^{16)} \sim 18^{17)}$ では、short run が出現したとの報告もある。また低K血症を有した例で上室性頻拍を認めたとの報告¹⁶⁾もあり、前記の血清K低下とあわせ検討を要すると考える。今回の試験では、投与後12 hrに亘り心電図を連続モニターしたが、本剤によると思われる不整脈の出現は認められなかった。またWin 40680には房室結節内伝導促進作用もあるとされる⁸⁾が、本試験ではそれによると思われるPQ時間短縮は認めなかった。

血圧・心拍数では、静注直後に収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の下降と、心拍数の増加を認めたが、その後静注前値に復した。RPP(収縮期血圧×心拍数)も静注直後に増加した。今回の試験では心拍数が増加したが、これは強心剤としてはあまり好ましい効果ではない。しかし、Win 40680は、麻酔イヌや、ネコ摘出心標本(右心房、乳頭筋)において心筋収縮力を50~90%高める用量では心拍数または拍動数を10~15%しか増加させない¹⁴⁾と報告されており、また主にうっ血性心不全を対象とした臨床応用例でも同様に心拍数は有意に増加しないとの報告が多くみられている^{26)~8(11)~15(17)}。

2. 薬物動態について

Win 40680の血漿中濃度曲線は、各投与量において、いずれも2相性を示し、2-compartment

modelによる解析を行い、種々のpharmacokinetic parameterを得た。AUCおよび静注5 min後の血漿中濃度は、投与量の増加と共に有意な正の相関関係をもって増加していくことが示された。これに対し、分布容積、血漿clearanceは、各投与量間における有意な相関はなく、平均1405 ml/kg, 455 ml/hr/kgであった。また $t_{1/2\beta}$ も投与量による有意差はなく、平均2.95 hrであり、尿中排泄速度より得られたWin 40680未変化体の消失半減期も 2.78 ± 0.44 hrでほぼ同値であった。また、これらの値はKullbergらの報告²⁵⁾による健康成人男子を対象として測定されたWin 40680 1回静注時(0.8~2.2 mg/kg)の未変化体半減期 2.6 ± 1.4 hrとほぼ一致した。Edelsonら²⁶⁾は、Win 40680 (0.5~3.5 mg/kg, 1回静注)の血中濃度と心係数(CI)の関係を報告しているが、両者は有意な正の相関を示し、血中濃度 $1.0 \mu\text{g/ml}$, $3.7 \mu\text{g/ml}$ の時のCIの増加は、それぞれ25%, 50%であったとしている。これを我々の試験における血中濃度曲線にあてはめると、0.5 mg/kg投与時には約5 min, 1.0 mg/kg投与時には10~15 minにわたりCIは25%以上増加し、2.0 mg/kg投与時には約10 minの間50%以上、約30 minの間25%以上のCIの増加が続くことが推定される。

血漿中および尿中の代謝物(N-acetyl体, N-glycolate)の薬物動態については、血漿中には2.0 mg/kg投与時にN-acetyl体が検出されたが、この $t_{1/2\beta}$ は2.37 hrであった。尿中には、N-acetyl体, N-glycolateの双方がいずれの投与量のときも検出され、尿中排泄速度より得られた消失半減期はそれぞれ2.5~3.2 hr, 2.7~3.8 hrであった。これら代謝物の半減期はWin 40680未変化体のそれとほぼ一致していた。Win 40680未変化体, N-acetyl体, N-glycolateの0~24 hrの尿中排泄率も求めたが、投与量にかかわらず、ほぼ一定の値をとり、それぞれ投与量の20~22%, 2.6~5.7%, 3.8~6.9%であった。前述のKullbergらの報告²⁵⁾によれば、未変化体は10~40%だが、N-acetyl体は2%未満、N-glycolate

はHPLC上痕跡程度にすぎないという。これらを比較するに、未変化体については両者で大差はないが、代謝物については我々の試験の方が、高い排泄率を示しているが、これは人種差によるものと思われる。

結 語

今回我々は、Win 40680 (Amrinone) の1回静注法による臨床第1相試験を施行し、その安全性と pharmacokinetics につき検討した。

1. 投与量の増加と共に血漿中未変化体濃度は線形に上昇し、血漿中濃度より求めた Win 40680 の $t_{1/2}$ β は 2.95 hr であった。

2. 高投与量で、静注直後に収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の下降、心拍数の増加を認めたが、その後静注前値に復した。

3. 高投与量 (高濃度) で注射部位の血管灼熱感が出現したが稀釈により消失した。顔面のほてり、めまい、嘔気も静注直後に出現したが、いずれも軽度かつ一過性であり、すぐに消失した。

4. 不整脈誘発、血小板減少、肝機能障害等の重大な副作用は発生しなかったが、血清 K 値と、血小板凝集能の一過性低下を認めた。

以上の結果より、Win 40680 は血小板凝集能、血清 K 値への影響をのぞけば、比較的安全な薬剤であり、今後臨床応用されてしかるべきものと判定する。

文 献

- 1) Farah, A. E. and Alousi, A. A. : New cardiotoxic agents : A search for digitalis substitute. *Life Sci.*, **22** : 1139-1148 (1978).
- 2) Benotti, J. R., Grossman, W. R., Braunwald, E. R. et al. : Hemodynamic assessment of amrinone. A new inotropic agent. *N. Engl. J. Med.*, **299** : 1373-1377 (1978).
- 3) Alousi, A. A., Farah, A. E., Leshner, G. Y. et al. : Cardiotoxic activity of amrinone (Win 40680) : 5-amino-3,4'-bipyridin-6 (1H)-one. *Fed. Proc.*, **37** : 918 (1978).
- 4) Alousi, A. A., Farah, A. E., Leshner, G. Y. et al. : Cardiotoxic activity of amrinone-Win 40680 [5-amino-3,4'-bipyridin-6 (1H)-one]. *Circ. Res.*, **45** : 666-677 (1979).
- 5) 平 則夫 : アムリノン. *日本臨床*, **41** : 15-21 (1983).
- 6) LeJemtel, T. H., Keung, E., Sonnenblick, E. H. et al. : Amrinone : A new non-glycosidic, non-adrenergic cardiotonic agent effective in the treatment of intractable myocardial failure in man. *Circulation*, **59** : 1098-1104 (1979).
- 7) Benotti, J. R., Grossman, W., Braunwald, E. et al. : Effect of amrinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with congestive heart failure due to coronary artery disease. *Circulation*, **62** : 28-34 (1980).
- 8) Naccarelli, G. V., Gray, E. L., Dougherty, A. H. et al. : Amrinone : acute electrophysiologic and hemodynamic effects in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **54** : 600-604 (1984).
- 9) Wilmshurst, P. T., Thompson, D. S., Jenkins, B. S. et al. : Haemodynamic effect of intravenous amrinone in patients with impaired left ventricular function. *Br. Heart J.*, **49** : 77-82 (1983).
- 10) Wilmshurst, P. T., Thompson, D. S., Juul, S. M. et al. : Comparison of the effects of amrinone and sodium nitroprusside on hemodynamics, contractility and myocardial metabolism in patients with cardiac failure and dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, **52** : 38-48 (1984).
- 11) Weber, K. T., Andreus, V., Janicki, J. S. et al. : Amrinone and exercise performance in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **48** : 164-169 (1981).
- 12) LeJemtel, T. H., Keung, E., Ribner, H. S. et al. : Sustained beneficial effects of oral amrinone on cardiac and renal function in patients with severe congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **45** : 123-129 (1980).
- 13) Wynne, J., Malacoff, R. F., Benotti, J. R. et al. : Oral amrinone in refractory congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **45** : 1245-1249 (1980).
- 14) Maskins, C. S., Forman, R., Klein, N. A. et al. : Long-term amrinone therapy in patients with severe heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **72** : 113-118 (1982).
- 15) Siegel, L. A., LeJemtel, T. H., Strom, J. et al. : Improvement in exercise capacity despite cardiac deterioration : noninvasive assessment of long-term therapy with amrinone in severe heart failure. *Am. Heart J.*, **106** : 1042-1047

- (1983).
- 16) Leier, C. V., Dalpiaz, K., Huss, P. et al. : Amrinone therapy for congestive heart failure in outpatients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **52** : 304-308 (1983).
 - 17) Likoff, M. J., Weber, K. T., Andrews, V. et al. : Amrinone in treatment of chronic cardiac failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **3** : 1282-1290 (1984).
 - 18) Sterling-Winthrop Research Institute 社内資料.
 - 19) Alousi, A. A. and Dobreck, H. P. : Amrinone. Scriabine, A. (Ed.) : *New Drugs Annual : Cardiovascular Drugs*, Vol. 1, Raven Press, New York, pp 259-276 (1983).
 - 20) Wilmshurst, P. T. and Webb-Peploe, M. M. : Side effects of amrinone therapy. *Br. Heart J.*, **49** : 447-451 (1983).
 - 21) Dunkman, W. B., Wilen, M. M. and Franciosa, J. A. : Adverse effects of long-term amrinone administration in congestive heart failure. *Am. Heart. J.*, **105** : 861-863 (1983).
 - 22) Rubin, S. A., Lee, S., O'Connor, L. et al. : Thrombocytopenia and fever in a patient taking amrinone. *N. Engl. J. Med.*, **301** : 1185 (1979).
 - 23) Kinney, E. L., Ballard, J. O., Carlin, B. et al. : Amrinone-mediated thrombocytopenia. *Scand. J. Haematol.*, **31** : 376-380 (1983).
 - 24) Hermiller, J. B., Leithe, M. E., Magorien, R. D. et al. : Amrinone in severe congestive heart failure : another look at an intriguing new cardioactive drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **228** : 319-326 (1984).
 - 25) Kullberg, M. P., Freemann, G. B., Biddlecome, C. et al. : Amrinone metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **29** : 394-401 (1981).
 - 26) Edelson, J., LeJemtel, T. H., Alousi, A. A. et al. : Relationship between amrinone plasma concentration and cardiac index. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **29** : 723-728 (1981).